

实验研究

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.21.012

“肺俞”“天枢”艾灸对支气管哮喘模型大鼠气道重塑、免疫细胞分化及肠道短链脂肪酸的影响

任玲, 周竞颖, 来奕恬, 屈艺卓, 张国山✉

湖南中医药大学针灸推拿与康复学院, 湖南省长沙市岳麓区含浦科教园学士路 300, 410208

[摘要] **目的** 探讨艾灸肺俞、天枢防治支气管哮喘的可能作用机制。**方法** 48 只 SD 大鼠随机分为正常组 12 只、造模组 36 只。造模组大鼠采用卵清白蛋白 (OVA) 腹腔及皮下注射致敏联合雾化激发的方法构建支气管哮喘大鼠模型。将造模成功的 32 只大鼠随机分为模型组、肺俞组、天枢组和肺俞-天枢组, 每组 8 只。正常组和模型组大鼠捆绑固定不做干预, 肺俞组大鼠艾灸双侧“肺俞”30 min, 天枢组大鼠艾灸双侧“天枢”30 min, 肺俞-天枢组大鼠艾灸双侧“肺俞”和“天枢”各 15 min。艾灸干预结束 1 h 后, 除正常组外其余各组大鼠均给予 1% OVA 溶液雾化激发 20 min, 正常组用同体积 0.9% 氯化钠溶液雾化 20 min。以上干预措施均每天 1 次, 连续 14 天。造模后和干预期间进行行为学观察, 末次干预 24 h 后取材, 采用 HE 染色、Masson 染色分别观察各组大鼠肺组织病理学形态变化, 计算胶原纤维沉积面积百分比; ELISA 法检测血清中白细胞分化抗原 11b (CD11b)、白细胞分化抗原 40 (CD40)、白细胞分化抗原 86 (CD86)、程序性死亡配体 2 (PD-L2) 含量, 以及肺组织中白细胞介素 8 (IL-8)、白细胞介素 11 (IL-11)、白细胞介素 27 (IL-27) 含量; Western blot 法检测肺组织中基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP-1)、转化生长因子 β (TGF- β) 蛋白表达水平; 采用气相色谱-质谱联用检测器检测大鼠粪便中 6 种 (乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、戊酸、正己酸) 短链脂肪酸 (SCFAs) 含量。**结果** 与正常组比较, 模型组大鼠逐渐出现精神萎靡或烦躁不安, 毛发枯槁暗淡, 活动迟缓, 进食量减少, 大便不成形, 伴有呼吸急促、喘息症状; 病理学形态结果显示肺组织结构重度异常, 支气管周围可见大量炎症细胞浸润, 气道平滑肌层增厚以及大量胶原纤维沉积, 胶原纤维沉积面积百分比增加; 大鼠血清中 CD11b、CD40、CD86、PD-L2 含量均升高, 肺组织中 IL-8、IL-11、IL-27 含量和 MMP-9、TGF- β 、TIMP-1 蛋白表达均升高, 粪便中乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、戊酸、正己酸含量均降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较, 肺俞组、天枢组和肺俞-天枢组大鼠精神状态、毛发色泽、活动度、饮水进食以及呼吸急促、喘息症状均有所改善, 大便基本成形, 肺组织病理学形态均得到改善, 大鼠血清中 CD11b、CD40、CD86、PD-L2 含量, 肺组织中 IL-8、IL-27 含量和 TGF- β 蛋白表达, 以及胶原纤维沉积面积百分比均降低; 肺俞组和肺俞-天枢组肺组织中 IL-11 含量及 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达均降低; 肺俞-天枢组粪便中 6 种 SCFAs 含量均升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与肺俞组比较, 肺俞-天枢组肺组织中胶原纤维沉积面积百分比、TIMP-1 蛋白表达降低, 粪便中乙酸、丁酸含量升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与天枢组比较, 肺俞-天枢组血清中 CD40 含量降低, 肺组织中胶原纤维沉积面积百分比、IL-11 含量及 MMP-9、TGF- β 、TIMP-1 蛋白表达降低, 粪便中乙酸、丙酸、丁酸含量升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 艾灸肺俞、天枢对支气管哮喘大鼠的气道重塑有较好的治疗作用, 且肺俞与天枢两穴联用具有协同作用, 其作用机制可能与调节肠道 SCFAs 含量、影响免疫细胞分化、减轻气道炎症有关。

[关键词] 支气管哮喘; 艾灸; 肺俞; 天枢; 气道重塑; 免疫细胞分化; 短链脂肪酸; 炎症因子; 肺肠同治

基金项目: 国家自然科学基金 (81603705); 湖南省自然科学基金 (2021JJ30513); 湖南省教育厅科学研究项目 (20B444); 中国博士后科学基金 (2017M612567)

✉ 通讯作者: 004321@hnucm.edu.cn

支气管哮喘（简称哮喘）是一种以可逆性气流受限、气道高反应性、慢性气道炎症为主要特征的异质性肺部疾病^[1]。哮喘全球患病人数高达约 3 亿人口，我国 20 岁以上哮喘患者约有 4570 万人，且平均患病率呈上升趋势^[2]。该病发病机制复杂，相关研究主要集中在气道炎症、免疫调节、神经调节以及遗传、环境因素等方面^[3]。微生物群维持宿主免疫稳态的重要作用已被证实，肠道菌群代谢物短链脂肪酸（SCFAs）具有免疫调节特性，能够抑制免疫细胞的趋化性和黏附性，调节炎症信号传导，调控免疫系统，抑制过敏性炎症，且与哮喘的发生发展联系密切^[4]。持续的气道炎症可引起气道壁结构改变导致气道重塑，引发气道高反应性和气道阻塞，使哮喘症状进行性加重，故减轻气道重塑是目前哮喘防治机制研究的重点领域^[5]。

肺肠同治法源自《黄帝内经》“肺合大肠”理论，肺与大肠经络相连而形成表里关系，在生理、病理上相互作用。肺主宣降，大肠主传导，二者以气相通，升降相因，肺肠同治通过宣肺通腑以奏顾护正气、清肺祛邪之效^[6]。临床研究^[7]表明，针刺肺经和大肠经穴位能明显改善哮喘患者肺功能，肺肠同治具有协同作用。课题组前期基础研究^[8-9]发现，以肺俞、天枢为主的肺肠同治法艾灸能改善哮喘模型大鼠肺功能，提升肠道 SCFAs 水平，缓解气道炎症反应。在此基础上，本研究通过对比艾灸肺俞、天枢联用和单用，观察其对哮喘模型大鼠气道重塑相关效应物质和肠道 SCFAs 的影响，探讨肺肠同治法艾灸改善哮喘气道重塑的可能作用机制，为该法的临床应用提供实验依据。本实验已通过湖南中医药大学动物实验伦理委员会审查（审批号：LL2021032407）。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级 SD 大鼠 48 只，雌雄各半，7 周龄，体质量（160±10）g，购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司，实验动物合格证号：SCXK（湘）2019-0004。所有动物于湖南中医药大学实验动物中心 SPF 级动物房进行分笼饲养，环境温度 20~25℃，相对湿度 50%~70%，自然光照，自由饮水进食。

1.2 主要试剂及仪器

卵白蛋白（OVA，货号：A5503）、4% 多聚甲醛（货号：MFCD00133991）和乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、戊酸、正己酸（货号分别为

MFCD00036152、MFCD00002756、MFCD00002658、MFCD00002814、MFCD00004413、MFCD00004421），美国 Sigma 公司；浓硫酸（货号：MFCD00064589），西格玛奥德里奇（上海）贸易有限公司；氢氧化铝凝胶（货号：PI77161），美国 Thermo scientific 公司；白细胞分化抗原 11b（CD11b，货号：K009789P）、白细胞分化抗原 40（CD40，货号：K001603P）、白细胞分化抗原 86（CD86，货号：K000343P）和程序性死亡配体 2（PD-L2，货号：P02261）ELISA 试剂盒，HE 染液套装（货号：G1120）、Masson 染液套装（货号：G1340），北京索莱宝科技有限公司；白细胞介素 8（IL-8，货号：orb743879）、白细胞介素 11（IL-11，货号：orb1809050）、白细胞介素 27（IL-27，货号：orb775437）ELISA 试剂盒，武汉博欧特生物科技有限公司；转化生长因子 β（TGF-β，货号：AF5228）、基质金属蛋白酶 9（MMP-9，货号：AF1027）、基质金属蛋白酶抑制剂 1（TIMP-1，货号：AF7007）抗体，美国 Affinity 公司；二抗（货号：MD912565）、BCA 蛋白浓度测定试剂盒（货号：MD913053），北京百奥思科生物医学技术有限公司；无水乙醚（货号：80059618）、戊巴比妥钠（货号：F20020915），国药集团化学试剂有限公司。

细艾条（规格 0.7 cm×12 cm），湖香艾生物科技有限公司；超声雾化吸入器（型号：YS-06），上海海尔医疗科技有限公司；离心机（型号：5415R），德国 Eppendorf 公司；涡旋仪（型号：XW-80A），上海沪西分析仪器厂有限公司；病理切片机（型号：RM2016），上海徕卡仪器有限公司；正置光学显微镜（型号：EclipseE100），日本 Nikon 公司；凝胶成像系统（型号：GelDoc-It310），美国 UVP 公司；化学发光成像系统（型号：ChemiScope6100），上海勤翔科学仪器有限公司；气相色谱-质谱联用检测器（GC-MSD，型号：7890A）、毛细管色谱柱（型号：DB-FFAP），美国 Agilent 公司。

1.3 模型制备与分组

大鼠适应性喂养 1 周后，采用随机数字表法将 48 只 SD 大鼠分为正常组 12 只、造模组 36 只。造模组参照前期实验方法应用 OVA 诱导哮喘大鼠模型^[10]：配制 10% OVA 抗原液（5 g OVA、50 g 氢氧化铝凝胶、0.9% 氯化钠溶液配制成容量为 500 ml 的混合液），在实验第 1 天和第 8 天，均予 10% OVA 抗原液腹腔注射 0.8 ml、背部及腹股沟皮下分别注射 0.2 ml 以致敏，实验第 15 天开始至第 21 天以

1%OVA 溶液雾化吸入激发 20 min, 每天 1 次。正常组均用同体积 0.9% 氯化钠溶液代替 OVA 溶液进行致敏和激发。

实验第 21 天雾化吸入完成 1 h 后, 采用随机数字表法选取正常组和造模组大鼠各 4 只进行随机模型评价, 以判断造模是否成功。处死大鼠并剪取肺组织, 运用 HE 和 Masson 染色观察大鼠肺组织病理学形态变化, 并结合造模过程中大鼠的一般行为学表现进行模型评价。造模过程中, 大鼠出现烦躁不安或萎靡不振, 毛发枯槁暗淡, 活动减少, 并伴有呼吸急促、喘息等哮喘发作样表现; 同时肺组织病理学形态结果提示肺组织结构异常、周围炎症细胞浸润明显, 胶原纤维大量沉积, 气道壁增厚, 表明造模成功^[10]。随机模型评价提示大鼠均造模成功, 并根据造模组剩余大鼠的行为学表现, 判断本实验造模组剩余 32 只大鼠模型均制备成功, 随后将其采用随机数字表法分为模型组、肺俞组、天枢组和肺俞-天枢组, 每组 8 只。

1.4 干预方法

实验第 22 天开始进行艾灸干预, 施灸时将细艾条置于距施灸穴位的皮肤上方 3~5 cm 处进行悬灸。腧穴定位参照《实验动物常用穴位名称与定位第 2 部分: 大鼠》^[11], “肺俞”即第三胸椎下两旁肋间, 背正中线旁开 6 mm; “天枢”即以胸锁联合和耻骨联合连线下 1/4 与上 3/4 交点为大鼠肚脐, 脐中旁开 5 mm。正常组和模型组大鼠捆绑固定不做干预; 肺俞组大鼠捆绑固定, 艾灸双侧“肺俞”30 min; 天枢组大鼠捆绑固定, 艾灸双侧“天枢”30 min; 肺俞-天枢组大鼠捆绑固定, 艾灸双侧“肺俞”和“天枢”各 15 min。艾灸干预结束 1 h 后, 模型组、肺俞组、天枢组和肺俞-天枢组大鼠均给予 1%OVA 溶液雾化激发 20 min, 正常组 8 只大鼠用同体积 0.9% 氯化钠溶液雾化 20 min。上述干预措施均每天 1 次, 连续 14 天。

1.5 观察指标与方法

1.5.1 行为学观察 造模后和干预期间, 每天观察并记录各组大鼠精神状态、毛发光泽、活动度、饮水进食、二便性状、呼吸等日常情况和行为表现。

1.5.2 ELISA 法检测血清中 CD11b、CD40、CD86、PD-L2 含量 各组大鼠末次干预结束后禁食不禁水 24 h, 予 2% 戊巴比妥钠 (0.2 ml/100 g) 腹腔注射进行麻醉, 分离腹主动脉并穿刺取血, 每只大鼠收集血样约 3 ml, 室温静置 20 min 后, 4 ℃、2500 r/min 离心 20 min (离心半径为 10 cm), 收集

血清。严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作, 检测大鼠血清中 CD11b、CD40、CD86、PD-L2 含量。

1.5.3 HE 和 Masson 染色观察肺组织病理学形态 取血结束后打开大鼠胸腔, 即刻剪取各组大鼠右肺前叶部分组织, 放入 4% 多聚甲醛固定 24 h, 梯度乙醇脱水, 石蜡包埋。将石蜡冷却后切成 4 μm 左右薄片, 分别进行 HE 染色、Masson 染色, 脱水、封片。HE 染色后光学显微镜下观察肺组织病理学形态变化, Masson 染色后镜下观察胶原纤维沉积程度。成像完成后运用 Image J 1.8.0 软件分析各组胶原纤维沉积面积, 并计算胶原纤维沉积面积百分比 (%) = 胶原纤维沉积面积/组织总面积 × 100%。

1.5.4 ELISA 法检测肺组织中 IL-8、IL-11、IL-27 含量 取右肺中叶组织 50 mg, 剪碎后按重量肺组织与裂解液 1:9 比例加入裂解液于匀浆器中进行匀浆, 30 min 后将裂解液移至 1.5 ml 离心管中, 4 ℃、12 000 r/min 离心 5 min (离心半径为 10 cm), 取上清分装在 0.5 ml 离心管中并置于 -20 ℃ 冰箱保存。严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作, 检测大鼠肺组织中 IL-8、IL-11、IL-27 含量。

1.5.5 Western blot 法检测肺组织中 MMP-9、TGF-β、TIMP-1 蛋白表达水平 取右肺后叶组织 50 mg, 加液氮进行匀浆后提取总蛋白, 加入 5 倍体积裂解液混匀, 4 ℃、12 000 r/min 离心 15 min (离心半径为 10 cm), 取上清, BCA 法测定蛋白浓度。配制 10% 分离胶 8 ml 和 5% 浓缩胶 4 ml 进行蛋白凝胶电泳, 转膜后封闭 1 h, 加入 MMP-9、TGF-β、TIMP-1 一抗 (稀释比例均为 1:500), 4 ℃ 反应过夜。TBST 洗涤 3 次后, 加入二抗, 室温、避光缓摇作用 1 h, 洗膜后显色, 化学发光成像系统成像。通过 Image J 1.8.0 软件对蛋白条带灰度值进行分析, 以目的蛋白与内参 β-actin 灰度值比值作为结果。

1.5.6 GC-MSD 检测粪便中 SCFAs 含量 切取结肠部位, 用无菌手术刀挖取粪便, 立即放在冰上分装、标记后进行液氮速冻, 于 -80 ℃ 冰箱冻存备用。待其自然解冻, 精密称取冻存粪便 0.1 g, 加入 500 μl 超纯水匀浆后, 4 ℃、13 000 r/min 离心 (离心半径为 10 cm) 5 min。取 200 μl 上清液, 加入 0.1 g 氯化钠、20 μl 50% 浓硫酸、8 μl 内标和 200 μl 无水乙醚进行充分匀浆, 再次 4 ℃、13 000 r/min 离心 (离心半径为 10 cm) 5 min, 收集 100 μl 上清液样本, 使用 GC-MSD 检测 SCFAs 含量, 包括乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、戊酸、正己酸。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析，计量资料均满足正态分布，用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较方差齐时采用 LSD 法，方差不齐时采用 Dunnett's T^s 法。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠行为学比较

干预期间，正常组大鼠精神状态佳，毛发光泽度好，活动灵敏，正常饮水进食和排便，大便成形，未见呼吸急促、喘息等症状。与正常组比较，模型组大鼠逐渐出现精神萎靡或烦躁不安，毛发枯槁暗淡，活动迟缓，进食量减少，大便不成形，伴有呼吸急促、喘息症状。与模型组比较，肺俞组、天枢组 and 肺俞-天枢组大鼠精神状态、毛发色泽、活动度及饮水进食情况均有所好转，大便基本成

形，呼吸急促、喘息症状均有所改善。肺俞组、天枢组和肺俞-天枢组大鼠上述行为学表现均无明显差异。

2.2 各组大鼠血清中 CD11b、CD40、CD86、PD-L2 含量比较

表 1 示，与正常组比较，模型组大鼠血清中 CD11b、CD40、CD86、PD-L2 含量均升高 ($P<0.01$)。与模型组比较，肺俞组、天枢组和肺俞-天枢组血清中 CD11b、CD40、CD86、PD-L2 含量均降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与天枢组比较，肺俞-天枢组血清中 CD40 含量降低 ($P<0.05$)。

2.3 各组大鼠肺组织病理学形态变化比较

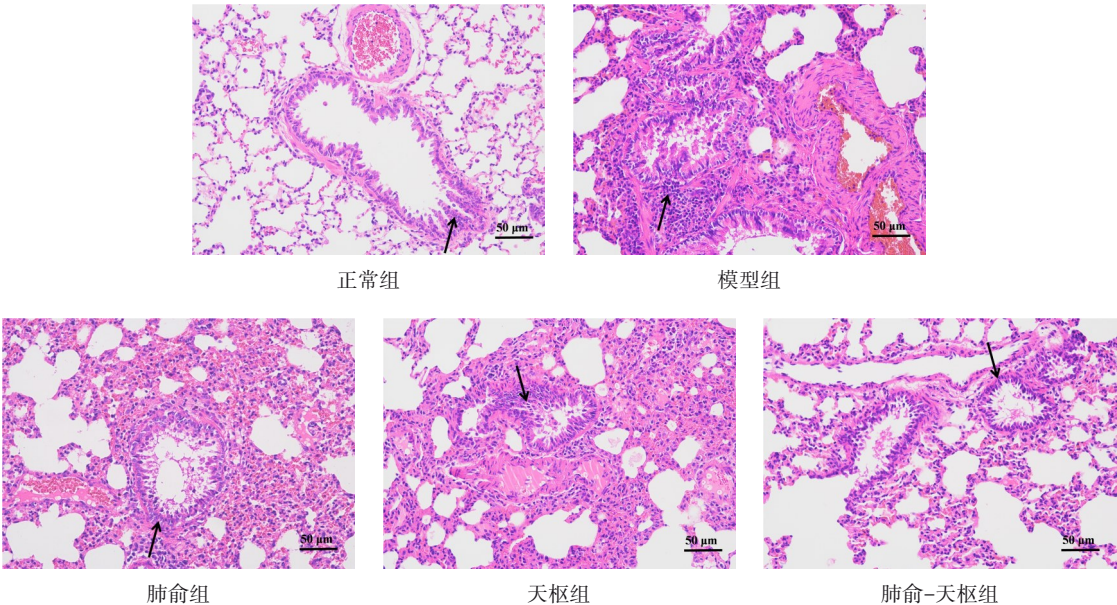
图 1 示，正常组大鼠肺组织结构正常，支气管和肺泡壁结构均保持良好的完整性。模型组大鼠肺组织结构重度异常，肺泡结构紊乱融合，支气管周围可见大量炎症细胞浸润。与模型组比较，肺俞

表 1 各组大鼠血清中 CD11b、CD40、CD86、PD-L2 含量比较

Table 1 Comparison of serum CD11b, CD40, CD86, and PD-L2 expression levels of rats in each group (ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	CD11b	CD40	CD86	PD-L2
正常组	8	36.67±5.60	78.92±18.71	43.73±10.43	9.04±2.19
模型组	8	54.60±8.46 ^{a)}	131.43±17.55 ^{a)}	80.27±4.92 ^{a)}	16.26±1.67 ^{a)}
肺俞组	8	41.71±9.34 ^{b)}	94.42±16.29 ^{b)}	64.91±10.25 ^{b)}	11.68±3.23 ^{b)}
天枢组	8	43.40±5.74 ^{b)}	110.87±25.06 ^{c)}	67.79±14.88 ^{c)}	12.51±1.33 ^{b)}
肺俞-天枢组	8	39.50±5.41 ^{b)}	87.42±13.87 ^{b) d)}	65.75±7.69 ^{b)}	10.35±2.44 ^{b)}

注：CD11b，白细胞分化抗原 11b；CD40，白细胞分化抗原 40；CD86，白细胞分化抗原 86；PD-L2，程序性死亡配体 2。
a) 与正常组比较， $P<0.01$ ；b) 与模型组比较， $P<0.01$ ；c) 与模型组比较， $P<0.05$ ；d) 与天枢组比较， $P<0.05$ 。



注：图中黑色箭头指示支气管周围炎症细胞浸润。

图 1 各组大鼠肺组织病理学形态结果 (HE 染色, ×200)

Figure 1 Histopathological morphology of the lungs of rats in each group (HE staining, ×200)

组、天枢组和肺俞-天枢组肺组织结构排列较为整齐,肺泡结构较完整,支气管周围炎症细胞浸润明显减少。与肺俞组、天枢组比较,肺俞-天枢组支气管周围炎症细胞浸润明显减少。肺俞组和天枢组比较,肺组织病理学形态变化无明显差异。

经 Masson 染色后,胶原纤维沉积阳性呈蓝色,肌纤维和红细胞呈红色。图 2 和表 2 示,正常组大鼠肺组织中气道上皮下及气道周围可见少量胶原纤维沉积。与正常组比较,模型组大鼠肺组织中气道黏膜可见平滑肌层增厚和大量胶原纤维沉积,胶原纤维沉积面积百分比增加 ($P<0.01$)。与模型组比较,肺俞组、天枢组和肺俞-天枢组肺组织中胶原纤维沉积面积百分比减少 ($P<0.01$)。与肺俞组和天枢组比较,肺俞-天枢组肺组织中胶原纤维沉积面积百分比减少 ($P<0.01$)。

表 2 各组大鼠肺组织中胶原纤维沉积面积百分比比较

Table 2 Comparison of collagen fiber deposition area in the lung tissues of rats in each group (% , $\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	胶原纤维沉积面积百分比
正常组	8	4.76±0.01
模型组	8	12.26±0.03 ^{a)}
肺俞组	8	7.59±0.03 ^{b) c)}
天枢组	8	7.12±0.03 ^{b) c)}
肺俞-天枢组	8	3.12±0.02 ^{b)}

注: a) 与正常组比较, $P<0.01$; b) 与模型组比较, $P<0.01$; c) 与肺俞-天枢组比较, $P<0.01$ 。

2.4 各组大鼠肺组织中 IL-8、IL-11、IL-27 含量比较

表 3 示,与正常组比较,模型组大鼠肺组织中 IL-8、IL-11、IL-27 含量均升高 ($P<0.01$)。与模型组比较,肺俞组和肺俞-天枢组肺组织中 IL-8、IL-11、IL-27 含量均降低,天枢组肺组织中 IL-8、IL-27 含量降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与天枢组比较,肺俞-天枢组肺组织中 IL-11 含量降低 ($P<0.05$)。

表 3 各组大鼠肺组织中 IL-8、IL-11、IL-27 含量比较

Table 3 Comparison of IL-8, IL-11, and IL-27 expression levels in the lung tissues of rats in each group (/ml, $\bar{x}\pm s$)

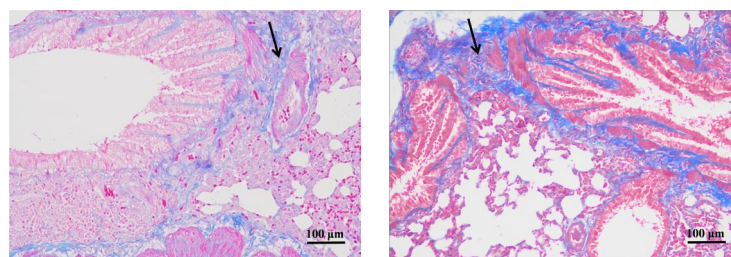
组别	鼠数	IL-8	IL-11	IL-27
正常组	8	99.44±16.34	55.87±9.14	40.57±6.45
模型组	8	188.96±26.05 ^{a)}	89.72±14.43 ^{a)}	71.49±10.47 ^{a)}
肺俞组	8	137.88±33.32 ^{b)}	72.08±16.39 ^{c)}	49.36±9.67 ^{b)}
天枢组	8	162.67±28.19 ^{c)}	79.85±16.68	52.56±8.21 ^{b)}
肺俞-天枢组	8	140.69±22.99 ^{b)}	65.04±14.85 ^{b) d)}	45.36±9.69 ^{b)}

注: IL-8, 白细胞介素 8; IL-11, 白细胞介素 11; IL-27, 白细胞介素 27。

a) 与正常组比较, $P<0.01$; b) 与模型组比较, $P<0.01$; c) 与模型组比较, $P<0.05$; d) 与天枢组比较, $P<0.05$ 。

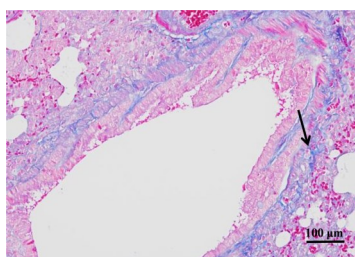
2.5 各组大鼠肺组织中 MMP-9、TGF- β 、TIMP-1 蛋白表达比较

表 4 示,与正常组比较,模型组大鼠肺组织中 MMP-9、TGF- β 、TIMP-1 蛋白表达均升高 ($P<0.01$)。

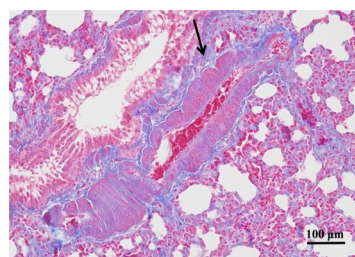


正常组

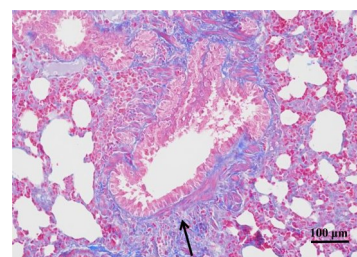
模型组



肺俞组



天枢组



肺俞-天枢组

注: 图中黑色箭头指示胶原纤维沉积阳性。

图 2 各组大鼠肺组织病理学形态结果 (Masson 染色, $\times 100$)

Figure 2 Histopathological morphology of the lungs of rats in each group (Masson staining, $\times 100$)

表 4 各组大鼠肺组织中 MMP-9、TGF-β、TIMP-1 蛋白表达比较

Table 4 Comparison of MMP-9, TGF-β, and TIMP-1 protein expression in the lung tissues of rats in each group (/β-actin, $\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	MMP-9	TGF-β	TIMP-1
正常组	8	0.208±0.046	0.190±0.045	0.235±0.138
模型组	8	0.613±0.152 ^{a)}	0.678±0.169 ^{a)}	0.706±0.167 ^{a)}
肺俞组	8	0.370±0.128 ^{c)}	0.374±0.116 ^{b)}	0.471±0.124 ^{b)}
天枢组	8	0.521±0.130	0.473±0.105 ^{b)}	0.607±0.109
肺俞-天枢组	8	0.286±0.091 ^{b) f)}	0.288±0.132 ^{b) e)}	0.314±0.135 ^{b) d) e)}

注: MMP-9, 基质金属蛋白酶9; TGF-β, 转化生长因子β; TIMP-1, 基质金属蛋白酶抑制剂1。
a) 与正常组比较, $P<0.01$; b) 与模型组比较, $P<0.01$; c) 与模型组比较, $P<0.05$; d) 与肺俞组比较, $P<0.05$; e) 与天枢组比较, $P<0.01$; f) 与天枢组比较, $P<0.05$ 。

与模型组比较, 肺俞组和肺俞-天枢组肺组织中 MMP-9、TGF-β、TIMP-1 蛋白表达均降低, 天枢组肺组织中 TGF-β 蛋白表达降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与肺俞组比较, 肺俞-天枢组肺组织中 TIMP-1 蛋白表达降低 ($P<0.05$)。与天枢组比较, 肺俞-天枢组肺组织中 MMP-9、TGF-β、TIMP-1 蛋白表达均降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。各组大鼠肺组织中 MMP-9、TGF-β、TIMP-1 蛋白电泳图见图 3。

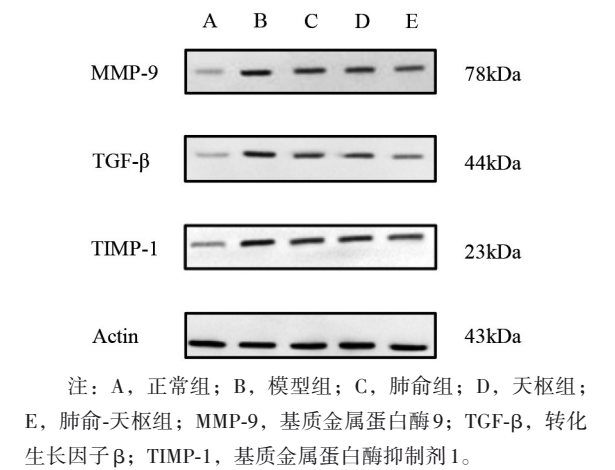


图 3 各组大鼠肺组织中 MMP-9、TGF-β、TIMP-1 蛋白电泳图

Figure 3 Electrophoresis of MMP-9, TGF-β, and TIMP-1 proteins in lung tissues of rats in each group

2.6 各组大鼠粪便中 SCFAs 含量比较

表 5 示, 与正常组比较, 模型组大鼠粪便中乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、戊酸、正己酸 6 种 SCFAs 含量均降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与模型组比较, 肺俞-天枢组粪便中 6 种 SCFAs 含量均升高, 肺俞组粪便中乙酸、丙酸、异丁酸、戊酸含量均升高, 天枢组粪便中乙酸、异丁酸、戊酸含量升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与肺俞组比较, 肺俞-天枢组粪便中乙酸、丁酸含量升高 ($P<0.01$)。与天枢组比较, 肺俞-天枢组粪便中乙酸、丙酸、丁酸含量升高 ($P<0.01$)。

3 讨论

肺肠同治法源于《黄帝内经》“肺合大肠”理论,《灵枢·本输》云:“肺合大肠, 大肠者, 传导之府”。大肠传导功能正常, 有助于肺之宣降功能正常, 则气机通畅。《重订广温热论·验方妙用攻里法》载:“结邪在胸中及肺, 法宜肺肠合治, 急降其气以下之”, 明确提出肺病可用肺肠同治法以降气祛邪。中医学认为, 哮喘归属于“哮病”“喘证”范畴, 其病位在肺, 病机与体内痰饮留伏、肺气上逆有关。肺俞为肺之背俞穴, 具有降气平喘的功效; 天枢位于腹部, 为大肠之募穴, 具有通肠利腑、通下行气的功效。二穴合用调畅气机, 使痰饮

表 5 各组大鼠粪便中 SCFAs 含量比较

Table 5 Comparison of SCFAs expression levels in rat feces among groups ($\mu\text{g/g}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	乙酸	丙酸	异丁酸	丁酸	戊酸	正己酸
正常组	8	4025.75±574.70	2100.20±341.60	182.37±36.71	3588.51±925.79	320.53±104.33	356.74±90.73
模型组	8	1957.46±438.83 ^{a)}	1382.83±164.55 ^{a)}	106.89±36.21 ^{a)}	1653.45±805.76 ^{a)}	150.72±25.03 ^{b)}	108.52±49.77 ^{a)}
肺俞组	8	3052.68±356.54 ^{c)}	1893.75±181.08 ^{c)}	147.31±29.26 ^{d)}	2059.38±509.89	223.09±33.33 ^{c)}	140.57±40.60
天枢组	8	2726.87±202.85 ^{c)}	1508.01±165.57	145.79±12.79 ^{d)}	2168.52±542.06	214.60±33.93 ^{c)}	153.04±14.50
肺俞-天枢组	8	3905.62±604.90 ^{c) e) f)}	1918.70±262.14 ^{c) f)}	150.15±41.30 ^{d)}	3304.49±960.13 ^{c) e) f)}	255.82±65.09 ^{d)}	216.41±53.67 ^{c)}

注: SCFAs, 短链脂肪酸。
a) 与正常组比较, $P<0.01$; b) 与正常组比较, $P<0.05$; c) 与模型组比较, $P<0.01$; d) 与模型组比较, $P<0.05$; e) 与肺俞组比较, $P<0.01$; f) 与天枢组比较, $P<0.01$ 。

得以降泄,肺气得以肃清,从而缓解哮喘症状,充分体现了肺肠同治的思想。课题组前期研究^[9]已证实,肺俞与天枢联用的肺肠同治法艾灸能调节肠道 SCFAs 含量,有效改善哮喘的气道炎症反应。本研究继续选用肺俞与天枢联用的肺肠同治法艾灸进行干预,从肠道 SCFAs 的免疫调节作用角度,进一步观察二穴单用和联用对哮喘大鼠气道重塑的影响。

气道重塑是哮喘慢性气道炎症发展的必然结果,其病理特征主要包括胶原纤维沉积、气道上皮纤维化、气道平滑肌细胞增生肥大、血管新生等,且气道重塑程度与哮喘的进展密切相关^[12]。IL-8、IL-11 及 IL-27 是气道重塑过程中的重要致炎细胞因子,参与促进气道炎症反应,细胞增殖、迁移及纤维化等气道重塑的关键环节。IL-8 作为重要的细胞趋化因子,可促进气道中性粒细胞募集,加重炎症反应,并参与哮喘患者气道新生血管形成过程,引发气道平滑肌细胞收缩和迁移,导致肺组织损伤和气道重塑^[13]。IL-11 在肺成纤维细胞和上皮细胞上高度表达,用抗体靶向 IL-11 可减少肺纤维化和炎症反应^[14]。IL-27 是具有多效性的细胞因子,主要由抗原呈递细胞产生,可通过刺激单核细胞、成纤维细胞、上皮细胞等诱发一系列炎症事件^[15]。本研究结果显示,模型组大鼠肺组织中 IL-8、IL-11、IL-27 含量均高于正常组,与上述研究一致。经艾灸肺俞与天枢两穴干预后,IL-8、IL-11、IL-27 含量均降低,且 IL-11 含量低于单用天枢艾灸,提示肺肠同治法艾灸更能有效减轻哮喘气道炎症,从而缓解气道重塑。

TGF- β 、MMP-9 及 TIMP-1 是反映气道修复和重塑情况的重要指标,与哮喘病情严重程度呈正相关,通常被作为评估哮喘病情的生物标志物^[16]。TGF- β 作为重要的促纤维化细胞因子,可诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,促进气道平滑肌细胞的增殖,在气道重塑中起着至关重要的作用^[17]。MMP-9 是调节细胞外基质代谢的主要限速酶,TIMP-1 是 MMP-9 的特异性抑制剂,MMP-9 和 TIMP-1 可通过促进上皮细胞分泌 TGF- β 来诱导气道平滑肌细胞增殖,加速胶原纤维沉积,参与气道重塑^[18]。本研究结果显示,经艾灸肺俞与天枢两穴干预后,MMP-9、TGF- β 、TIMP-1 蛋白表达均降低,说明肺肠同治法艾灸可能通过抑制气道平滑肌细胞增殖和胶原纤维沉积来抑制气道纤维化,减轻气道重塑程度。肺俞-天枢组 MMP-9、TGF- β 、TIMP-1 蛋白表达均低于天枢组,TIMP-1 蛋白表达低于肺俞组,

提示肺肠同治法艾灸的干预效果优于单从肺论治或单从肠论治的单穴艾灸法。肺组织病理学形态结果也佐证了此结论,相较于单穴艾灸干预,肺肠同治法艾灸更能有效改善哮喘大鼠的肺组织结构损伤情况,显著降低支气管周围炎症细胞浸润,减轻胶原纤维沉积程度,从而减轻气道炎症和气道重塑。

哮喘的发病与多种免疫细胞和分子的相互作用密切相关,T细胞、B细胞、粒细胞、巨噬细胞、抗原呈递细胞等免疫细胞的活化和分化,会释放相关炎症介质和细胞因子构成复杂的炎症网络,从而促进哮喘气道炎症的发生、发展^[19]。分布在免疫细胞表面的共刺激分子,能与相应受体或其配体相互结合,产生共刺激信号,参与调节免疫细胞的活化及增殖^[20]。其中 CD11b 作为整合素黏附分子,主要表达在巨噬细胞、中性粒细胞等多种炎症细胞上,参与细胞在气道中的黏附和聚集,促进气道炎症和损伤^[21]。CD40 和 CD86 主要表达于抗原呈递细胞上,如树突状细胞和 B 细胞,参与 T 细胞的激活和共刺激信号的传递,促进 Th2 型免疫反应和炎症细胞因子的产生,从而加重气道炎症反应^[20]。有研究^[22-23]表明,平滑肌细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞等免疫细胞表面的 CD40 与其配体相互作用,可参与体液免疫,能够调节 B 细胞免疫应答,触发 IL-8、MMP-9、TGF- β 等炎症细胞因子表达,被认为是哮喘发病的途径之一。PD-L2 作为共刺激分子 B7 家族的重要成员,是重要的免疫系统调节分子,可以影响调节性 T 细胞 (Tregs) 活化,控制免疫平衡^[24]。本研究结果显示,经艾灸肺俞与天枢两穴干预后,CD11b、CD40、CD86、PD-L2 含量均降低,且 CD40 含量低于单用天枢艾灸,提示肺肠同治法艾灸在哮喘的治疗中具有特定的免疫调节作用,可能通过调节免疫细胞共刺激分子,影响免疫细胞分化,进而减轻气道炎症,且肺肠同治法艾灸可能对 CD40 的调节作用更明显。

研究表明,肠道菌群代谢物 SCFAs 具有抗炎和免疫调节特性,可通过调节免疫细胞的分化和功能实现对哮喘气道炎症的调控^[25]。SCFAs 主要由膳食纤维厌氧发酵产生,其中乙酸、丙酸、丁酸是人类和鼠类肠道中最丰富的 SCFAs^[26]。乙酸和丙酸都能通过增加 Tregs 数量和增强 Tregs 细胞功能来减少过敏性气道疾病的发生^[27]。丙酸还可抑制肺部 CD11b 型树突状细胞激活状态,降低表面共刺激分子 CD40、CD86、PD-L2 的表达,进而减少 Th2 型细胞因子的产生,减轻过敏性气道炎症^[28]。丁酸

是目前国内外研究最多的 SCFAs, 当炎症因子侵入体内, 导致局部组织变性和坏死, 丁酸可降低促炎细胞因子水平, 修复受损组织细胞^[29], 如减少趋化因子 IL-8 的产生, 抑制中性粒细胞向炎症部位募集, 以减少肺组织损伤和气道炎症^[30]; 还可以通过降低共刺激分子 CD86 的表达, 下调树突状细胞的迁移和激活, 从而抑制过敏性哮喘中的 Th2 型免疫反应^[4]。此外, 丁酸能够抑制 2 型先天性淋巴细胞驱动的气道高反应性和气道炎症^[31]。有研究^[32]表明, 粪便中 SCFAs 的水平与树突状细胞的细胞免疫呈负相关, SCFAs 水平越高, 树突状细胞表达的促炎标志物 CD40、CD86 和细胞因子 IL-8 水平越低。本研究结果显示, 肺俞-天枢组乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、戊酸、正己酸水平均升高, 提示艾灸肺俞与天枢可能通过调节肠道菌群的代谢增加 SCFAs 含量, 进而发挥免疫调节作用, 降低免疫细胞共刺激分子水平, 减轻气道炎症。肺俞-天枢组乙酸、丙酸、丁酸含量高于天枢组, 乙酸、丁酸含量高于肺俞组, 说明单用肺俞艾灸从肺论治或单用天枢艾灸从肠论治均弱于二穴联用的效果, 二穴联用具有协同作用, 肺肠同治能达到更好的疗效。

综上所述, 肺俞-天枢联用的肺肠同治法艾灸能显著改善哮喘模型大鼠肺组织结构损伤情况, 缓解哮喘气道重塑, 其作用机制可能与调节肠道 SCFAs 含量、降低免疫细胞共刺激分子水平、影响免疫细胞分化、减轻气道炎症有关。本研究仅对血清中的免疫细胞共刺激分子进行检测, 但未能明确具体发生在哪些免疫细胞表面, 且参与哮喘机制的免疫细胞繁多, 肺肠同治法艾灸通过调控肠道 SCFAs 调节具体免疫细胞的相关机制还有待进一步探究。后期实验可以结合代谢组学方法和蛋白组学技术, 进一步探索肺肠同治法艾灸治疗哮喘的作用机制, 以期临床提供更有力的实验证据。

参考文献

- [1] TEJWANI V, SIDDHARTHAN T. Ventilation heterogeneity: a treatable trait in asthma[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2024, 12(4):936-937.
- [2] 屈媛媛, 曹森, 王静, 等. 1990—2019 年中国哮喘患病、疾病负担趋势及其危险因素研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(13):1594-1600.
- [3] ALLGIRE E, AHLBRAND RA, NAWREEN N, et al. Altered fear behavior in aeroallergen house dust mite exposed C57BL/6 mice: a model of th2-skewed airway inflammation[J]. Neuroscience, 2023, 528: 75-88. doi: 10.1016/j.neuroscience. 2023. 07. 022.
- [4] MANN ER, LAM YK, UHLIG HH. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2024, 24(8):577-595.
- [5] 刘健. 支气管哮喘气道重塑机制的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(12):51-54.
- [6] 郑榕, 许若纓, 柯敏辉, 等. 基于“肺与大肠相表里”探讨“肺肠合病”与黏膜免疫的关系[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(6):487-491.
- [7] 付钰, 刘寨华, 王宝凯, 等. 针刺从肺肠论治对支气管哮喘患者肺功能的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(3):364-367.
- [8] 周竞颖, 来奕恬, 丁攀婷, 等. 艾灸“肺肠同治”对哮喘模型大鼠肺功能及气道炎性反应的影响[J]. 针刺研究, 2022, 47(11):969-974.
- [9] 来奕恬, 周竞颖, 任玲, 等. 艾灸“肺肠同治”对哮喘模型大鼠炎性反应及肠道短链脂肪酸的影响[J]. 针刺研究, 2023, 48(9):881-889.
- [10] 何婷, 钱佩瑶, 洪敏, 等. 诱发支气管哮喘动物模型气道重塑特征的方法和评价[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(1):117-123.
- [11] 中国针灸学会. 实验动物常用穴位名称与定位第 2 部分: 大鼠[J]. 针刺研究, 2021, 46(4):351-352.
- [12] PAN Y, ZHANG D, ZHANG J, et al. Suppression of SPARC ameliorates ovalbumin-induced airway remodeling via TGFβ1/Smad2 in chronic asthma[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2024, 16(1):91-108.
- [13] YULIANI FS, CHEN JY, CHENG WH, et al. Thrombin induces IL-8/CXCL8 expression by DCLK1-dependent RhoA and YAP activation in human lung epithelial cells[J]. J Biomed Sci, 2022, 29(1):95.
- [14] NG B, COOK SA, SCHAFER S. Interleukin-11 signaling underlies fibrosis, parenchymal dysfunction, and chronic inflammation of the airway[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(12):1871-1878.
- [15] 李鑫, 刘圆圆, 张才擎. IL-27 通过 PI3K/Akt 通路对哮喘小鼠气道重塑的影响[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(6):798-803.
- [16] 叶淑芳, 吴俊, 雷文芬, 等. MMP-9、TIMP-1 及 TGF-β 对支气管哮喘患儿病情严重程度评估价值的评估[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(21):4973-4975.
- [17] WANG L, MENG J, WANG C, et al. Hydrogen sulfide alleviates cigarette smoke-induced COPD through inhibition of the TGF-β1/smud pathway[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245(3):190-200.
- [18] CHEN X, LUO Y, WANG M, et al. Wuhu Decoction regulates dendritic cell autophagy in the treatment of

- respiratory syncytial virus (RSV)-induced mouse asthma by AMPK/ULK1 signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:5389–5400. doi:10.12659/MSM.917692.
- [19] ZHU X, CUI J, YI L, et al. The role of T cells and macrophages in asthma pathogenesis: a new perspective on mutual crosstalk [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 7835284. doi:10.1155/2020/7835284.
- [20] LOMBARDI V, SINGH AK, AKBARI O. The role of co-stimulatory molecules in allergic disease and asthma [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010, 151(3):179–189.
- [21] 阮正英, 童夏生, 林红霞, 等. CD11b、NE 和 TGF- β 1 在哮喘大鼠模型中的表达 [J]. *浙江医学*, 2008, 30(2): 136–138.
- [22] VAN DE VEEN W, KRÄTZ CE, MCKENZIE CI, et al. Impaired memory B-cell development and antibody maturation with a skewing toward IgE in patients with STAT3 hyper-IgE syndrome [J]. *Allergy*, 2019, 74(12): 2394–2405.
- [23] LAMAN JD, CLAASSEN E, NOELLE RJ. Functions of CD40 and its ligand, gp39 (CD40L) [J]. *Crit Rev Immunol*, 2017, 37(2–6): 371–420.
- [24] 甘劭丁, 倪海阳, 聂汉祥. 程序性死亡受体 1 及其配体在支气管哮喘中的作用研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(12): 1328–1331.
- [25] ASHIQUE S, DE RUBIS G, SIROHI E, et al. Short chain fatty acids: fundamental mediators of the gut-lung axis and their involvement in pulmonary diseases [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 368: 110231. doi: 10.1016/j.cbi.2022.110231.
- [26] YIP W, HUGHES MR, LI Y, et al. Butyrate shapes immune cell fate and function in allergic asthma [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 628453. doi: 10.3389/fimmu.2021.628453.
- [27] BUDDEN KF, GELLATLY SL, WOOD DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(1): 55–63.
- [28] TROMPETTE A, GOLLWITZER ES, YADAVA K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis [J]. *Nat Med*, 2014, 20(2): 159–166.
- [29] GOMEZ DE AGÜERO M, GANAL-VONARBURG SC, FUHRER T, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development [J]. *Science*, 2016, 351(6279): 1296–1306.
- [30] LIU XF, SHAO JH, LIAO YT, et al. Regulation of short-chain fatty acids in the immune system [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1186892. doi: 10.3389/fimmu.2023.1186892.
- [31] THIO CL, CHI PY, LAI AC, et al. Regulation of type 2 innate lymphoid cell-dependent airway hyperreactivity by butyrate [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(6): 1867–1883.
- [32] RADOJEVIĆ D, TOMIĆ S, MIHAJLOVIĆ D, et al. Fecal microbiota composition associates with the capacity of human peripheral blood monocytes to differentiate into immunogenic dendritic cells in vitro [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1–20.

Effects of Moxibustion at "Feishu (BL13)" and "Tianshu (ST25)" on Airway Remodeling, Immune Cell Differentiation and Intestinal Short-chain Fatty Acids in Bronchial Asthma Model Rats

REN Ling, ZHOU Jingying, LAI Yitian, QU Yizhuo, ZHANG Guoshan

School of Acupuncture, Moxibustion, Tuina and Rehabilitation, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, 410208

ABSTRACT Objective To explore the possible mechanism of moxibustion at "Feishu (BL13)" and "Tianshu (ST25)" in treatment of bronchial asthma. **Methods** A total of 48 SD rats were randomly divided into normal group (n=12) and modeling group (n=36). The bronchial asthma rat model was established by sensitization with ovalbumin (OVA) injection and aerosol provocation. Thirty-two successfully modeled rats were further randomly divided into four groups including model group, Feishu group, Tianshu group, and Feishu-Tianshu group, with 8 rats in each group. Rats in the normal group and the model group were tied and fixed without intervention, while those in the Feishu group received moxibustion at bilateral of "Feishu (BL13)" for 30 minutes; rats in the Tianshu group received moxibustion at bilateral "Tianshu (ST25)" for 30 minutes, and those in the Feishu-Tianshu group received moxibustion at both "Feishu (BL13)" and "Tianshu (ST25)" bilaterally for 15 minutes each. One hour after the intervention, 1% OVA solution was aerosolized for 20 minutes in all groups except the normal group, which was given the same volume of 0.9% sodium chloride solution instead of OVA solution for aerosol stimulation. The above interventions were performed once daily for 14 days. Behavioral observations were performed after modeling and during the interventions. The samples were collected 24h after the last intervention. HE and Masson staining were used to observe pathological

morphological changes of lung tissues, and the percentage of collagen fiber deposition area was counted. The levels of leukocyte differentiation antigen 11b (CD11b), leukocyte differentiation antigen 40 (CD40), leukocyte differentiation antigen 86 (CD86), and programmed death ligand 2 (PD-L2) in serum, as well as the expression of interleukin-8 (IL-8), interleukin-11 (IL-11), interleukin-27 (IL-27) in lung tissue, were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Western blot was used to detect the expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), matrix metalloproteinase inhibitor 1 (TIMP-1) and transforming growth factor β (TGF- β) proteins in lung tissue. The content of six short-chain fatty acids (SCFAs) including acetic acid, propionic acid, isobutyric acid, butyric acid, valeric acid, and hexanoic acid in feces was detected by gas chromatography-mass spectrometry. **Results** Compared to the normal group, the rats in the model group gradually showed mental depression or restlessness, dull hair, slow activity, reduced food intake, unformed stool, accompanied by symptoms of shortness of breath and wheezing. The pathological results showed severe abnormalities in lung tissue structure in the model group, including extensive infiltration of inflammatory cells around the bronchi, thickening of the airway smooth muscle layer, and substantial deposition of collagen fibers. Significant increases were observed in the levels of serum CD11b, CD40, CD86, and PD-L2, levels of IL-8, IL-11, and IL-27 in the lung tissue, as well as protein expression levels of MMP-9, TGF- β , and TIMP-1 in lung tissue, while the fecal levels of acetic acid, propionic acid, isobutyric acid, butyric acid, valeric acid, and n-caproic acid significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared to those in the model group, the spirit, hair, activity, drinking and eating condition, shortness of breath, and wheezing symptoms of rats in the Feishu group, Tianshu group, and Feishu-Tianshu group were improved; the stool was basically formed, and the pathological morphology of lung tissue were improved; the levels of serum CD11b, CD40, CD86 and PD-L2, the levels of IL-8 and IL-27 in the lung tissue, the percentage of collagen fiber deposition area, and the TGF- β protein expression notably decreased; content of IL-11 and MMP-9 in the lung tissue and protein expression of TIMP-1 in Feishu group and Feishu-tianshu group significantly decreased; content of six SCFAs in the Feishu-Tianshu group increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared to those in the Feishu group, the percentage of collagen fiber deposition area and TIMP-1 protein expression in lung tissue in the Feishu-Tianshu group significantly decreased, while the fecal levels of acetic acid and butyric acid notably increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared to those in the Tianshu group, the serum level of CD40 in the Feishu-Tianshu group was significantly reduced, and the percentage of collagen fiber deposition area, the content of IL-11, and the protein expressions of MMP-9, TGF- β and TIMP-1 in the lung tissue notably decreased, while the fecal levels of acetic acid, propionic acid, and butyric acid significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Moxibustion at "Feishu (BL13)" and "Tianshu (ST25)" exhibits a favorable therapeutic effect on airway remodeling in bronchial asthma rats, and the combined application of "Feishu (BL13)" and "Tianshu (ST25)" acupoints demonstrates a synergistic effect. The mechanism may be related to the regulation of intestinal SCFAs content, influencing the differentiation of immune cells, and reducing airway inflammation.

Keywords bronchial asthma; moxibustion; Feishu (BL13); Tianshu (ST25); airway remodeling; immune cell differentiation; short-chain fatty acids; inflammatory factors; treat the lung and intestine simultaneously

(收稿日期: 2024-05-07; 修回日期: 2024-07-19)

[编辑: 邓 媛]